

Année 1925

THÈSE

POUR

No 47

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Isaac DIAMANT

Né à Jassy (Roumanie), le 16 Juillet 1897

Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Germain

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

sérodiagnostic des cancers

(RÉACTION DE BOTELHO)

Président de thèse : M. le Professeur GOSSET

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1925

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Isaac DIAMANT

Né à Jassy (Roumanie), le 16 Juillet 1897

Ancien Interne de l'Hôpital de Saint-Germain

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

sérodiagnostic des cancers

(RÉACTION DE BOTELHO)

Président de thèse : M. le Professeur GOSSET

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	N...
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
BRAMI.....	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
GLAVE.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
UBERTIN.....	Pathologie médicale.	LE LORIER.....	Obstétrique.
SSET.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
NET.....	Physiologie.	LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
ANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
RANCA.....	Histologie.	LIAN.....	Pathologie médicale.
ULÉ.....	Pathologie médicale.	MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
USQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.....	Obstétrique.
DENAT.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .	MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
AMPY.....	Histologie.	MONDOR.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
IRAY.....	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
ERC.....	Pathologie médicale.	MULON.....	Histologie.
BRÉ.....	Hygiène.	PHILIBERT.....	Bactériologie.
le JONG.....	Anatomie pathologique.	RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
VOIR.....	Médecine légale.	RICHET Fils.....	Physiologie.
ALLE.....	Obstétrique.	ROUVIÈRE.....	Anatomie.
SSINGER.....	Pathologie médicale	STROHL.....	Physique médicale.
X.....	Pathologie médicale.	TANON.....	Pathologie médicale.
RNIER.....	Pathologie expériment.	TIFFENEAU.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
RVIER.....	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.
ITZ-BOYER...	Urologie.	VERNE.....	Histologie.
VELACQUE....	Anatomie.	VILLARET.....	Pathologie médicale.
YEUX.....	Parasitologie.	WELTER.....	Ophthalmoilogie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
MUS.....	Physiologie.	RETTERER.....	Histologie.
UGEROT.....	Pathologie médicale.	ROUSSY.....	Anatomie pathologique.
ENIOT.....	Obstétrique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.	RATHERY.....	Clinique médicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
LÉRI.....	Clinique médicale.	TERRIEN.....	Clinique ophtalmologie.
LÉPER.....	Clinique médicale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUGLAIRE, agrégé...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N... ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans ses dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES TRÈS CHERS PARENTS

En témoignage de ma profonde affection
et de mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME CHÉRIE

En témoignage de mon profond amour.

A MON TRÈS CHER FRÈRE BOUBY

Chirurgien-Dentiste.

En souvenir de mon affection reconnaiss-
sante.

A MES TRÈS CHERS BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES ONCLES ET TANTES, COUSINS
ET COUSINES

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT :

Les Docteurs : Raoul TMSIT, Robert BAZELIS, René
YOTTE, Marcel BASCOU, Louis COIGNET, Marcel JOUAN-
NEAU et Paul FOURREY.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Hôpitaux de Paris :

M. le Professeur PIERRE DELBET ;	
M. le Professeur F. WIDAL ;	
M. le Professeur VAQUEZ ;	
M. le Docteur THIERRY	Professeurs agregés
M. le Docteur RIBIERRE	
M. le Docteur CHEVASSU	

Hôpital de Saint-Germain :

Docteur GRANDHOMME ;
Docteur J.-P. LAMARE ;
Docteur CHERECHEWSKI ;
Docteur M. VENOT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. LAMARE,
Chirurgien.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREAU,
Chef de Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain.

Pour les remercier de leur précieux concours.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET,
Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté
de Médecine ;
Chirurgien de l'Hôpital de la Salpêtrière ;
Commandeur de la Légion d'Honneur.

En hommage de notre gratitude pour le
très grand honneur qu'il nous fit, en accep-
tant la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

Si jusqu'à présent, la syphilis, l'un des trois fléaux de l'humanité, a pu être depuis quelques années enrayée et même maîtrisée, il reste hélas, encore deux fléaux terribles, la tuberculose et le cancer.

Mais si dans le domaine de la bacillose, les savants ont réussi à découvrir, à analyser et à poursuivre ce petit organisme, le bacille de Koch, qui est la cause de tant de ravages, de tant de larmes, les chercheurs hélas, sont encore en pleines ténèbres, en ce qui concerne les moindres notions d'étiologie et de pathogénie des cancers.

Qu'est-ce que le cancer ? — Pourquoi donc, généralement après cinquante ans, voit-on apparaître chez certaines personnes, homme ou femme, brusquement, cette anarchie cellulaire qui brise les barrières naturelles des tissus, envahissent les tissus de voisinage ou émigrent de leur point de départ, constituant ce qu'on appelle des métastases et là, dans les poumons, foie, cerveau, etc., voit-on se constituer une tumeur identique

à la première, qui continue à son tour à se développer ?

Comment et pourquoi ces cellules cancéreuses, de forme hybride, irrégulière, ou plutôt sans aucune forme définie, avec ses noyaux, de même non ordonnés et irréguliers — par rapport aux cellules normales — peuvent-elles se développer localement ou bien une fois charriées par le courant sanguin dans un autre organe du même organisme, se multiplier avec une si grande rapidité et amener la terminaison fatale ? —

Comment expliquer, que ces cellules néoplasiques puissent exister par elles-mêmes et pour elles-mêmes ? Seraient-elles des parasites de l'organisme ou, peut-être bien, chaque cellule cancéreuse contiendrait-elle un ou plusieurs parasites que les moyens d'investigation microscopiques actuels ne permettent pas encore de les découvrir ?

Voilà des questions que se posent maintes et maintes fois tous ceux qu'intéresse cette affection, mais malheureusement, elles restent sans réponse.

En attendant, ce cerveau créateur, ce génie, qui pourra dévoiler ces mystères, essayons d'ajouter aux quelques éléments, que la science possède actuellement, les humbles contributions d'un modeste étudiant.

Il est bien établi à l'heure actuelle, que la question primordiale dans le traitement des cancers soit chirurgicalement, soit par les agents physiques : radio ou radiumthérapie, c'est le diagnostic précoce de l'affection. Or, tous les praticiens savent combien sont insuffisants les moyens cliniques dont ils disposent, pour affirmer d'une façon précoce, le début d'une affection néoplasique.

Malheureusement toutes les fois que l'on pose le diagnostic, surtout pour les organes profonds, la tumeur cancéreuse est déjà palpable et donc nuisible, car elle a envahi le territoire correspondant des lymphatiques.

Les moyens d'investigation clinique étant insuffisants, on s'est adressé au laboratoire; mais si précieuse que soit la biopsie, elle implique déjà la formation et certaines dimensions de la tumeur, puis elle n'est pas facilement applicable en cas de néoplasie des organes profonds, car elle nécessite par exemple pour un néo de l'estomac, une laparatomie.

Alors, certains auteurs ont cherché un autre moyen plus facile et plus expéditif pour poser un diagnostic précoce de cancer, c'est le diagnostic sérologique.

En effet, il est généralement admis qu'au cours du développement du cancer, les milieux humoraux de l'organisme atteint, subissent de profondes modifications : celles-ci revêtent une importance et une signification variables. Les unes, les moins connues, celles qu'il conviendrait de connaître le mieux annoncent la cancérisation prochaine du terrain, accompagnent ces manifestations primitives.

Avec Banx, nous pensons que c'est cette phase de malignité biologique et humorale qu'il importerait d'explorer et dont l'étude permettrait de prévoir le développement local d'une tumeur, car le cancer est toujours constitué biologiquement avant de l'être histologiquement. Une fois diagnostiqué on pourrait peut-être, le prévenir par la création d'une immunité artificielle.

Le fait qu'on observe quelquefois, des temps d'arrêt

dans l'évolution d'un processus néoplasique, démontre une action défensive de l'organisme temporairement efficace. Or, ces réactions de défense contre un cancer en évolution, traduisent sûrement l'existence de certaines modifications générales, qui réapparaissent tardivement, comme un dernier sursaut d'énergie vitale, contre le mal implacable.

Ces modifications générales de défense sont tout à fait méconnues, et ce sont elles qu'il faudrait pénétrer et comprendre.

En effet, on ne peut pas admettre que l'organisme se laisserait envahir par le cancer, sans lui opposer de résistance, que les tissus sains l'accueilleraient et lui fourniraient des vaisseaux, — en somme tous les éléments nutritifs — sans une lutte, d'où ils sortiraient vaincus.

Nous rappellerons, que les modifications générales, à la période ultime, qui accusent la défaite de l'organisme, sont aisées à mettre en évidence, mais l'intérêt est moindre. A cette époque, on trouve une surcharge du sérum en déchets protéiques, due aux produits de désorganisation de la tumeur.

Nos moyens actuels ne nous permettant pas de dissocier ce qui ressort aux altérations du milieu intérieur, génératrices du cancer, ou aux altérations défensives de l'organisme contre un cancer à son début, il est permis de chercher, pourtant, un procédé de laboratoire, capable de décèler les premières modifications sériques en rapport avec le processus néoplasique.

L'existence d'un tel procédé serait la condition d'un diagnostic véritablement précoce, précoce à plus juste titre du moins que celui qui autorise l'examen biopsique,

qui suppose une tumeur accessible, déjà volumineuse, déjà en pleine évolution.

On conçoit l'importance d'un tel résultat, le succès dans le traitement des néoplasies étant directement en rapport avec la précocité de l'intervention.

CHAPITRE PREMIER

Historique du Sérodiagnostic des Cancers

Les réactions de laboratoire qui ont pour but de décélérer l'existence de néoplasie par le sérodiagnostic, sont très nombreuses.

Petit à petit, depuis vingt ans, les réactions sérologiques que l'on a successivement proposées, ont atteint un nombre considérable. Certaines d'entre elles ont joui d'une faveur passagère à leur apparition, puis, peu à peu, les unes trop peu fidèles, d'autres, comme la recherche du pouvoir antitryptique ou la réaction fermentative d'Abderhalden, d'une exécution trop compliquée, sont nécessairement entrées dans le domaine de l'histoire.

Nous ne retiendrons que celles dont l'intérêt clinique semble plus certain, nous insisterons sur les plus récentes et particulièrement sur la réaction de Botelho.

Il est des procédés qui utilisent les propriétés lytiques du sérum cancéreux, ou au contraire, le pouvoir qui, dans d'autres conditions, lui est conféré, de retarder ou d'empêcher certaines réactions lytiques.

a) La connaissance des hémolysines cancéreuses date de l'observation de Bard qui constata dans tout liquide de pleurésie hémorragique de nature néoplasique, la dissolution des globules rouges. Kelling mit en présence d'un sérum cancéreux, des hématies d'embryon de poulet, qu'il vit, dans cinquante pour cent des cas, s'hémolyser, après un séjour de six heures à l'étuve (hétérolyse). Alessandro et Crile utilisèrent les globules humains normaux (isolyse).

A. Rémond, de Metz, et A. Sendrail ont pratiqué cette réaction sur neuf sérums de cancéreux avérés, en employant des globules de mouton, selon la méthode de Weinberg et Mello, et n'ont obtenu l'hémolyse, dans les détails indiqués, que pour trois de ces sérums : tous trois provenaient, du reste, de porteurs de cancers avancés du tractus digestif.

La cutiréaction du cancer, proposée par Elsberg, n'est qu'une application de l'hémolyse cancéreuse : si l'on injecte sous la peau des sujets suspects, une dilution d'hématies à 10 %, on voit au bout de six heures, dans les cas positifs, apparaître une tumeur douloureuse cernée d'un halo brun.

Le taux de la cholestérine dont on connaît les propriétés antihémolytiques, est généralement abaissée dans le sérum des cancéreux (Læper et Debray). Il semble que l'on soit autorisé à prétendre que l'hypocholestérinémie est ici le principal facteur du pouvoir hémolytique.

Malheureusement, l'élévation de l'index hémolytique ne garde qu'une valeur restreinte au point de vue du diagnostic, puisqu'elle ne s'observe pas toujours dans les cas de cancer et s'observe parfois dans les cas

de tuberculose (Crile) ou d'infections aiguës. Au point de vue du pronostic, en revanche, les indications qu'elle fournit paraissent dignes d'intérêt, puisque Roussy, S. Laborde, Leroux et Peyre assurent que l'on peut prévoir par sa constatation le succès de l'irradiation des tumeurs.

b) L'organisme cancérisé contient également des ferments spécifiques destinés à la digestion des albumines spéciales de chaque tumeur. Pour déceler ces ferments, il suffit de mettre en contact un fragment de tumeur et le sérum suspect, et de reconnaître par la ninhydrine ou au réfractomètre, la production des acides aminées : telle est la réaction d'Abderhalden. Trop complexe et trop infidèle pour acquérir une valeur clinique.

c) Tout sérum a le pouvoir de détruire les éléments cellulaires hétérogènes : les cellules cancéreuses détruites par le sérum normal, le sont moins par le sérum cancéreux; c'est ce principe qu'utilise la réaction de Freund et Kaminer.

On se sert d'émulsions de fragments humoraux que l'on dilue de façon à n'avoir plus qu'un nombre réduit de cellules par millimètre carré (vingt cellules par exemple dans le grand carré de l'appareil de Thomas-Zeiss). Il suffit de compter le nombre des cellules après l'introduction d'une goutte du sérum incriminé et un séjour prolongé à l'étuve, pour mesurer la valeur de l'index cytolytique.

Mais les résultats positifs ne s'observent guère que dans les cancers avancés : Monakow, Exchivara, sans

nier l'intérêt de la méthode, en contestent la portée clinique.

d) S'inspirant de considérations analogues, Brieger et Trébing ont conseillé, les premiers, de mesurer l'index antitryptique qui serait, chez les cancéreux, particulièrement élevé. La technique consiste à faire agir sur des plaques de gélatine, du sérum coagulé ou d'agar-agar, une solution titrée de trypsine qui, effectuant une rapide digestion, y creuse de profonds godets. L'adjonction de sérum en dilution de 1/2 à 1/10 retarde ou paralyse l'action digérante; lorsque cette inhibition se produit nettement pour une dilution de 1/8 à 1/10, la réaction est dite positive.

Pour Pétrow, un résultat négatif, plaiderait contre le diagnostic de cancer, les résultats positifs n'autorisant en sa faveur que de simples présomptions; mais Delbet dénie toute valeur spécifique à la méthode.

e) Au nombre de ces réactions fermentatives, nous pouvons compter celle de Thomas et Binetti dont le principe repose sur la présence de réductases, en plus grand nombre dans le sérum cancéreux que dans le sérum normal. Le bleu de méthylène en solution hydro-glycérinée, est utilisé comme réactif indicateur, en présence d'un extrait lipoïdoque de carcinome. La vitesse de réduction, accrue pour le sérum cancéreux, est telle que la décoloration du bleu doit s'effectuer dans un temps variant de vingt minutes à deux heures, suivant la proportion d'extrait ajouté au sérum.

A. Rémond et A. Sandrail ont essayé la réaction sur 37 sérums (15 sérums de cancéreux, 17 sérums de tuberculeux, syphilitiques ou autres) et, soit avec des extraits

lipoïdiques préparés par nous, soit avec un extrait fabriqué sous la direction des auteurs de la méthode, nous n'avons jamais observé de décoloration dans les délais indiqués. En utilisant un extrait cancéreux, obtenu par une technique très différente (autolysat de tumeur à la glace), ils sont parvenus à de meilleurs résultats. Mais, même avec ce procédé, les différences entre les réactions dites positives et les autres, restent si minimes que les auteurs ci-dessus ne pensent pas accorder la moindre valeur à la méthode Thomas et Binetti.

Quelques auteurs ont cherché à mettre en évidence, par des procédés divers, les modifications physico-chimiques qui semblent constituer dans les sérums cancéreux les phénomènes d'accompagnement de toute réaction alexique spécifique, de toute formation d'un complexe antigène-anticorps.

a) Telle, en premier lieu, la réaction méioslagmique d'Ascoli et Izar. L'antigène utilisé était un extrait alcool-éthéré de carcinome ; Izar et Castellante conseillent aujourd'hui d'employer plutôt une solution d'acide ricinoléique et linoléique dans l'alcool absolu. L'addition de l'antigène au sérum détermine, si celui-ci provient d'un cancéreux, un abaissement de la tension superficielle, mesurée par le nombre de gouttes qui s'écoulent par l'orifice d'un compte-gouttes dit « stalagmomètre ».

Les résultats fournis par cette méthode sont variables : l'instabilité des antigènes en rend l'application clinique malaisée.

b) La formation du complexe antigène-anticorps cancéreux provoque également un déplacement de la réaction chimique du milieu précédemment neutre, que l'on met en évidence grâce à la phénolphthaléine : c'est la réaction de l'épiphanine de Weichardt, réaction d'une technique délicate et d'une valeur encore mal établie. Il n'est pas sans intérêt de rappeler à son sujet que l'étude des variations de la concentration du sérum en ions H et OH, a permis, récemment, de signaler une augmentation notable de l'hémoalcalinité chez les cancéreux.

c) L'épreuve de la glycémie réactionnelle, de Rhodenbourg, nous donne le moyen de réaliser in vivo l'étude de la réaction alexique : les recherches de cet auteur sur le cancer expérimental lui ont montré que toute décharge d'anticorps semble s'accompagner d'une hyperglycémie transitoire ; ainsi, chez un cancéreux dont les défenses sont défaillantes, l'injection de protéines homologues provoquerait une hyperglycémie beaucoup moindre que celle que l'on obtient, par le même procédé, chez un sujet normal. Cette méthode n'a pas encore fait ses preuves.

d) Nous rapprocherons de ces réactions les réactions dites de déviation du complément. Il pouvait paraître tentant d'appliquer au cancer la méthode de Bordet-Gengou : on a utilisé successivement à titre d'antigène des extraits aqueux ou alcooliques de tumeur, des extraits acétoniques de sang de paralytiques généraux (Van Dungen), des émulsions de maltose (Hara). La diversité de ces antigènes témoigne assez nettement que cette réaction ne comporte aucune spécificité

biologique : elle constitue une simple réaction de précipitation colloïdale et semble indiquer que le sérum néoplasique présente un état de dispersion micellaire, différente de celle du sérum normal.

Nous envisagerons, en dernier lieu, les réactions qui mettent à profit les modifications chimiques du milieu intérieur, au cours du développement du cancer.

a) L'hyperalbuminose, et particulièrement l'élévation du taux des acides aminés dans le sérum des cancéreux, est un fait acquis depuis les travaux de Loeper et de ses collaborateurs. Ces auteurs ont émis et défendu cette hypothèse que tout cancer essaime des albumines dans le sang même du porteur, à la seule condition que son volume soit assez notable, que son évolution ne soit pas suraigue et que son parenchyme, ce qui est à peu près constant, soit en voie de désintégration. En outre, il y a fréquence de globulinémie dans les cancers du foie.

Le taux des albumines augmente notablement, une fois la radiothérapie profonde et intensive, instituée.

La réaction de Kotzareff permet de décélérer les amine-acides, au moyen d'un procédé colorimétrique qui utilise leur oxydation par le réactif tyrosinase-paracrésol.

b) La récente réaction de Herbert Kahn rend compte de la moindre faculté des acides gras du sérum cancéreux, d'entrer en combinaison avec d'autres corps ; l'auteur l'explique par l'augmentation du taux des lipoides qui peuvent se combiner préalablement avec ces acides. Cette méthode, comme la précédente, est encore à l'étude.

CHAPITRE II

Le Sérodiagnostic du Cancer par la réaction de Botelho

Nous envisagerons, maintenant, une des dernières découvertes dans le domaine de la sérologie des cancers, c'est la réaction de Botelho, et nous la réduirons à sa juste valeur.

Il y a déjà de longs mois que nous étudions cette réaction.

En effet, pendant que nous faisons notre travail, avec notre éminent collaborateur, M. Edmond Moreau, sur « le diagnostic et pronostic des néphrites urémigènes, par le dosage clinique de la créatinine dans le sang », nous avons entrepris, presque en même temps, sur les nombreuses prises de sang que nous avons à notre disposition, la recherche de la valeur de la réaction de Botelho.

Nous étudierons successivement : 1° Ce qu'est la réaction de Botelho ; 2° En quoi elle consiste ; 3° Le manuel opératoire ; 4° Comment nous l'avons appliqué

dans notre laboratoire; 5° Les différentes modifications qu'elle peut subir sans changer les résultats; 6° Les quelques éléments nouveaux que nous y avons ajouté au point de vue pratique; 7° Enfin, les applications cliniques qui nous permettront de tirer les conclusions, qui seules, intéressent le praticien.

MANUEL OPÉRATOIRE

Objets nécessaires : Une aiguille de Verne: Un tube à prise de sang; Le garrot, et quelques compresses stériles.

Moments de choix. — Nous avons fait toutes nos prises de sang, le matin à jeun.

Un tube à prise de sang, à la rigueur, deux ventouses scarifiées suffisent.

Il n'est pas indispensable d'employer des tubes stériles.

On pique la veine du pli du coude la plus facilement accessible, le sang recueilli, on ferme avec un bouchon de coton hydrophile et on envoie au laboratoire.

RÉACTION DE BOTELHO ANCIENNE

Botelho, il y a déjà quelques années, avait imaginé expérimenter une première réaction à base de précipiline, où il mettait en présence un centimètre cube du sérum examiné, un centimètre cube de solution de gélatine à 1 % et 3/10 de centimètre cube de solution de Gram.

RÉACTION DE BOTELHO ACTUELLE

L'ancienne réaction de Botelho, à la gélatine, n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, plus récemment, dans le service du professeur Hartmann, à l'Hôtel-Dieu, il l'a modifiée et a obtenu ainsi des résultats plus encourageants.

Ce procédé de sérodiagnostic du cancer est basé sur la propriété que possède le sérum humain de donner un précipité sous l'action d'une solution iodo-iodurée, en présence d'acide citrique. Cette propriété est plus marquée pour le sérum cancéreux, dont la précipitation apparaît avec une quantité beaucoup plus petite de solution iodée.

Technique de Laboratoire. — Cette réaction d'une technique facile, nécessite trois solutions :

Solutions employées. — 1° Solution citrique formolée :

Acide citrique	5 grs
Aldéhyde formique	1 gr.
Eau distillée	100 cc.

2° Solution iodo-iodurée :

Iode bisublimé	1 gr.
Iodure de potassium	2 grs
Eau distillée	210 cc.

3° Solution de chlorure de sodium à 7 gr. 5 pour 1.000.

PRÉPARATION DES SOLUTIONS

a) Toutes ces solutions, nous les avons préparées avec de l'eau bidistillée, pourtant, nous nous empressons d'ajouter que les résultats obtenus étaient les mêmes, quand on préparait les solutions avec de l'eau distillée simple, fraîche.

b) Comme le font remarquer Blouquier de Claret et A. Brugairolle, nous avons également constaté l'importance de l'emploi de solutions récemment préparées, et surtout de la solution iodo-iodurée fraîche, car cette dernière solution se décompose facilement à l'air et à la lumière. Elle doit être conservée dans des flacons pleins et bien bouchés. Une solution qui n'est pas fraîche donne des résultats erronés.

c) Nous tenons à faire remarquer un point très important, c'est de faire toujours le titrage de la solution iodo-iodurée avant sa mise en service.

Il convient d'insister sur ce détail, car du fait que le résultat de la réaction dépend d'un dixième de centimètre cube, le moindre titrage défectueux peut induire en erreur.

Quantité de sang nécessaire. — Comme nous verrons plus loin, la réaction de Botelho, étant très fréquemment positive en cas d'excès d'urée dans le sang, nous avons pris l'habitude de doser en même temps l'urée, pour éviter les causes d'erreurs.

Pour faire ces deux recherches sur le sérum sanguin, on a besoin de 20 cc. de sang humain qui donne en moyenne 10 cc. de sérum après exudation.

Si la prise de sang était impossible, nous demandions deux ventouses scarifiées.

Dans les cas où nous n'avons pu obtenir que 5 à 6 cc. de sang qui, après exudation, donne 2 cc. 12 de sérum environ, nous avons pratiqué la recherche de la créatinine, avec le créatininimètre de Ed. Moreau, et toutes les fois que la quantité de créatinine dépassait 25 milligr. par litre, nous étions sûrs qu'il y avait excès d'urée dans le sang.

Cette petite quantité de sérum étant suffisante pour la recherche de la créatinine et du floccula de Botelho.

Evidemment ces quantités de sang sont des doses limites; il est préférable d'en avoir un peu plus.

CONSERVATION DU SANG

Nous avons essayé de voir si les agents physiques : le froid ou la chaleur et le temps pourraient influencer les résultats.

Pour cette raison, nous avons fait les trois expériences suivantes :

Après avoir pratiqué la réaction de Botelho et enregistré le résultat, nous avons exposé le tube avec le sang, pendant dix heures, à l'étuve, à 37° centigrades.

Nous avons exposé un autre tube rempli de sang, pendant dix heures, à la glacière, à 5° centigrades.

Un autre, nous l'avons laissé pendant 48 heures à la température ordinaire du laboratoire, + 15°.

Dans toutes ces expériences, les résultats ont été identiques à ceux obtenus avec le sang frais.

TECHNIQUE PROPREMENT DITE

Objets nécessaires. — Quelques tubes à hémolyses, parfaitement secs et propres.

Une pipette graduée en dixièmes de cc. dite pipette de Wassermann, a remplacé la burette micrométrique.

Nous nous sommes servis de cette pipette, à laquelle M. Ed. Moreau a apporté une modification pratique, en demandant au constructeur de marquer le zéro à l'extrémité supérieure du tube au lieu de l'extrémité inférieure du tube, comme c'est d'habitude. Cette modification rend plus facile la lecture des dixièmes de cc.

Avec la pipette graduée en dixième de cc., on prend : 5/10 de cc. de sérum suspect. On ajoute : 5/10 de cc. de sérum physiologique à 7 gr. 5 p. 1.000. On les mélange et on en verse 5/10 de ce mélange dans un tube à hémolyse où on a mis préalablement : 2 cc. de la solution d'acide citrique formolée. On agite, et puis on ajoute d'emblée 7/10 de cc. de la solution iodo-iodurée.

Un précipité apparaît, ne disparaissant pas après agitation. C'est qu'il s'agit d'une réaction positive.

Si le mélange s'éclaircit après agitation, on ajoute encore 2/10 de cc. de solution iodo-iodurée et si le précipité persiste, on déclare la réaction positive.

Si le précipité disparaît à nouveau, on réajoute encore un seul dixième de cc. de réactif ioduré.

La réapparition du précipité, persistant après agitation, permet de conclure à une réaction positive ; par contre, si le précipité disparaît à nouveau, la réaction est déclarée négative.

Pour obtenir un précipité persistant avec un sérum normal, il faut verser une dose de solution iodo-iodurée comprise entre 1 cc. 3 et 1 cc. 6 de la solution iodée.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Si on emploie :

7/10 de cc. de la solution iodée et que l'on obtienne une floculation immédiate = + + + (fortement positive).

9/10 de cc. de la solution iodée pour obtenir la floculation = + + (moyennement positive).

10/10 de cc. ou 1 cc. de la solution iodée pour obtenir la floculation = + (faiblement positive).

MODIFICATIONS DE LA RÉACTION DE BOTELHO

Certains auteurs ont modifié la réaction de Botelho, dans l'espoir d'obtenir des réactions plus précises.

1° Ainsi, Blouquier de Claret, et A. Brugairolle ont remarqué que la présence d'une solution formolée peut produire un trouble, même avec des sérums normaux. Pour cette raison, ils ont substitué à la solution citrique formolée, une solution d'acide oxalique à 5 %.

D'après ces auteurs, les précipités obtenus sont plus stables et plus abondants. Ils apparaissent vers 0 cc. 7 dans les cas de réaction positive, et vers 1 cc. dans les cas de réaction négative.

Ils recommandent d'interpréter la réaction en examinant par transparence et sur un fond noir.

2° A. Cabanis et Ch. Foulquier ont remarqué aussi, que dans certaines circonstances, le formol pouvait

donner un louche ou un précipité avec certains sérums normaux. Donc, pour la même raison, ils ont remplacé la solution d'acide citrique formolée par une solution d'*acide lactique* à 5 %.

3° A notre tour, nous avons remplacé la solution d'acide citrique formolée par une solution d'*acide tartrique* à 5 %, et en même temps, nous avons fait les réactions comparatives avec les trois autres réactifs.

Il nous semble que les meilleurs résultats sont obtenus avec la solution qui contient de l'*acide lactique* à 5 %.

CHAPITRE III

Etude clinique

Nous avons examiné, en appliquant la réaction de Batelho, plus de 200 sérums provenant de divers services de l'Hôpital de Saint-Germain. Les uns provenaient de cancéreux, les autres de malades atteints d'affections diverses.

Sur ce nombre respectable d'examens, nous devons convenir, que souvent, nous avons obtenu des résultats positifs, pourtant, il ne s'agissait nullement d'affections cancéreuses.

Si en effet, la réaction de Botelho est fréquemment positive dans les néoplasies diverses, on trouve le même résultat, c'est-à-dire le Botelho positif, dans une aussi grande proportion, dans les cas suivants : état de grossesse, urémie, typhoïde et avortements.

Dans les autres affections, si le Botelho est plus souvent négatif, le nombre des réactions positives est encore assez appréciable.

Nous envisagerons donc successivement les affections où le Botelho est positif, en relatant les observations les

plus intéressantes, et puis les cas où le Botelho est négatif, avec un certain nombre d'observations correspondantes.

URÉMIE ET RÉACTION DE BOTELHO

Nous avons appliqué la réaction de Botelho, douze fois, sur du sang provenant d'urémiques, dont le taux de l'urée variait entre 0 gr. 50 et 3 gr. 62. Nos résultats corroborent avec ceux de Cabanis et Foulquier. En effet, dix fois sur les douze, la réaction de Botelho a été positive et deux fois négative. Dans ces deux derniers cas, il s'agissait respectivement de taux suivants :

a) 1 gr. 10 d'urée et 48 mill. de créatinine par litre de sang et b) 1 gr. 44 d'urée et 86 mill. de créatinine.

En outre, nous avons fait les expériences suivantes : D'une part, nous avons préparé des solutions titrées d'urée à taux progressivement croissant, depuis 0 gr. 50 à 3 gr. d'urée p. 1.000, et aussi de solution titrée de créatinine à taux progressivement croissant, depuis 25 mill. à 110 mill.

D'autre part, nous nous sommes procuré du sérum humain provenant de personnes saines.

La réaction de Botelho, sur ces sérums, étant négative, nous avons ajouté successivement les solutions à taux progressivement croissant d'urée ou de créatinine.

Or, nous avons remarqué, que malgré l'augmentation du taux de l'urée, ou de créatinine dans le sérum, la réaction de Botelho continuait à rester négative, tandis que la réaction de Botelho serait positive si le sérum provenait d'un urémique avéré.

Nous concluons donc, que la positivité de la réaction

de Botelho appliquée sur le sérum provenant d'urémiques avérés, n'est pas due au taux de l'urée, ou créatinine existant dans les sérums de ces malades, mais à un autre facteur, qui actuellement nous échappe.

ÉTAT DE GROSSESSE ET RÉACTION DE BOTELHO

C'est d'abord Cabanis et Foulquier qui ont remarqué les premiers, que sur six sérums provenant de femmes enceintes de cinq, huit et neuf mois, ils ont obtenu 4 réactions positives.

De notre côté, nous avons appliqué la réaction à toutes les femmes en état de grossesse, c'est-à-dire : grossesses normales, grossesses tubaires, avortements et accouchements prématurés.

En effet, sur vingt sérums provenant de femmes enceintes entre le 2^e et le 9^e mois inclusivement, ne présentant aucune affection, seize fois la réaction de Botelho a été positive et quatre fois négative.

Quatre malades, que nous avons pu revoir trois semaines ou un mois après l'accouchement, et qui se sont prêtées à la prise de sang, présentaient encore une réaction de Botelho positive. Une autre malade vue deux mois après, la réaction était devenue négative.

Enfin, nous avons eu l'occasion d'examiner quatre malades dont deux présentaient des symptômes nets de rupture de grossesse tubaire, avec hématoçèle rétro-utérine. Le Botelho a été fortement positif.

Dans un troisième cas douloureux, il s'agissait d'une femme de 20 ans qui a eu un retard de quinze jours, brusquement une douleur assez vive à l'aîne droite,

avec quelques vertiges et tendance à la syncope. Petit écoulement de sang vaginal. A l'examen, ventre souple, pouls à 100. Dans le cul de sac vaginal postérieur rien d'anormal, dans le cul de sac droit, une toute petite tuméfaction à peine douloureuse. *Réaction de Botelho positive.*

Intervention : embryon d'un mois environ, dans la trompe droite, avec début de décollement.

Dans un quatrième cas vérifié opératoirement, la réaction de Botelho a été négative.

Dans un travail ultérieur nous nous proposons d'approfondir cette question et de voir si la réaction de Botelho ne pourra pas remplacer avec succès les réactions de Fieux et d'Abderhalden, dans le diagnostic précoce de la grossesse, et aussi l'importance de cette réaction dans l'indication d'intervention d'urgence dans les ruptures de grossesse tubaires, surtout quand le tableau clinique n'est pas suffisamment caractéristique.

FIÈVRE TYPHOÏDE ET RÉACTION DE BOTELHO

Il nous reste à envisager une dernière affection dans laquelle, comme Cabanis et Foulquier, nous avons trouvé un pourcentage élevé de réactions de Botelho positives.

En effet, sur huit cas de fièvre typhoïde, dont deux Eberth pur, quatre Para A. et deux Para B., six fois le Botelho a été positif et deux fois négatif. Dans ces deux derniers cas, il s'agissait d'une Para A. et d'une Eberth pur.

D'AUTRES AFFECTIONS ET LE BOTELHO

Nous reproduisons ci-dessous un tableau avec toutes les affections diverses sur lesquelles il a été pratiqué la réaction de Botelho.

D'après ce tableau, on pourra se rendre mieux compte de la valeur de la réaction et tirer les conclusions.

Affections diverses et Réaction de Botelho

NOM DE L'AFFECTION	NOMBRE DE CAS examinés	BOTELHO POSITIFS	BOTELHO NÉGATIFS
Typhoïde	8	6	2
Urémie	12	10	2
Grossesse	20	16	4
Grossesse tubaire	4	3	1
Avortement	10	6	4
Tuberculose	56	26	30
Coxalgie	5	2	3
Cardiopathie	12	4	8
Delirium tremens	7	2	5
Manie aiguë	2	0	2
Cirrhose	3	1	2
Ulcères variqueux	8	3	5
Glaucome	1	0	1
Rachitisme	3	0	3
Kyste de l'ovaire.....	2	1	1
Ostéomyélite	2	2	0
Méningite syphilitique	2	0	2
Diabète	2	1	1
Gale	5	0	5
Pneumonie	3	1	2
Pleurésie	2	0	2
Mal de Pott	2	0	2
Polynévrite alcoolique	3	1	2
Salpingite	8	3	5
Syphilis	4	1	3
TOTAL	186	88	97

CONCLUSIONS

Par nos recherches sur la réaction de Botelho, appliquée au sérum humain, dans différentes affections, nous avons apporté quelques contributions personnelles au point de vue technique et clinique.

En effet, au point de vue technique, nous avons montré :

1° L'importance du titrage de la solution iodo-iodurée avant l'emploi, pour obtenir des résultats précis;

2° La nécessité de la fraîcheur des solutions dans le même but ;

3° Les résultats de la réaction sont les mêmes, soit qu'il s'agisse de sérums conservés à la chaleur à $+ 37^{\circ}$ ou au froid à $+ 5^{\circ}$ centigrades, soit qu'il s'agisse d'un sérum conservé pendant 48 heures à la température du laboratoire à $+ 15^{\circ}$. -

4° On peut remplacer la solution citrique formolée primitive, par une solution d'acide tartrique à 5 %, les résultats étant identiques ;

5° Nous avons vérifié la sensibilité des différents réactifs proposés par les auteurs en remplacement de la

solution primitive citrique formolée, dans la réaction de Botelho :

- a) Acide oxalique à 5 % ;
- b) Acide lactique à 5 % ;
- c) Acide tartrique à 5 %.

Nous pouvons conclure que la réaction est plus démonstrative et plus précise avec l'acide lactique à 5 %.

6° Enfin, nous avons montré que la positivité de la réaction de Botelho, dans le sang provenant des urémiques, dont le taux de l'urée et de créatinine variait respectivement entre 0 gr. 50 et 3 gr., et entre 25 mill. et 110 mill. pour 1.000, n'était pas due à la présence de l'urée ou de créatinine dans le sang, mais à un facteur, qui pour l'instant nous échappe.

AU POINT DE VUE CLINIQUE :

1° Nous pouvons conclure que la réaction de Botelho n'est point spécifique du cancer ;

2° Le nombre des réactions positives, trouvé dans les affections cancéreuses, est à peine de 70 %, donc, moins élevé que celui trouvé par les autres auteurs ;

3° Nous avons montré que la réaction de Botelho est très fréquemment positive dans l'état de grossesse, soit normale, soit en cas d'avortement ou d'accouchement prématuré, et qu'elle persiste environ un mois après l'expulsion de l'œuf ;

4° Nous avons également montré l'importance de la recherche de la réaction, surtout dans les cas douteux de rupture de grossesse tubaire. La réaction de Botelho positive indiquant une intervention immédiate ;

5° Enfin, la réaction est fréquemment positive en cas de fièvre typhoïde et d'urémie.

Donc en éliminant les cas cités ci-dessus : l'état de grossesse : normale; avortement soit utérin, soit tubaire, l'accouchement prématuré, la fièvre typhoïde et l'urémie, la réaction de Botelho peut donner — en attendant mieux — des indications utiles dans les cas douteux de néoplasies malignes.

Vu : Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
GOSSET.

Vu et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

Observations de Néoplasies malignes avec Botelho positif

OBSERVATION I. — Jean Guil..., 54 ans, maçon, entre à l'hôpital de Saint-Germain pour vomissements et amaigrissement. A l'examen clinique de laboratoire et radioscopique on trouve un cancer du pylore. Le Wassermann est négatif. Le Botelho fortement positif. La laparatomie confirme notre diagnostic. Gastro-entéro-anastomose.

OBSERVATION II. — Suzanne May..., entre à l'hôpital pour douleurs hypogastriques et métrorragies. L'examen clinique et la biopsie concluent à un épithélioma cylindrique. Botelho moyennement positif.

OBSERVATION III. — Yvonne S..., entre à l'hôpital pour une petite tumeur du sein droit. Pas d'adénopathie. Botelho moyennement positif. Wassermann négatif. Biopsie : carcinome du sein.

OBSERVATION IV. — Théodore V..., 35 ans, entre à l'hôpital pour douleurs violentes dans la cuisse gauche. Wassermann négatif. Radiographie : image de sarcome. Botelho fortement positif. Amputation. Biopsie : sarcome fusé-cellulaire.

OBSERVATION V. — Marcel Bonn..., 62 ans, entre à l'hôpital pour douleurs abdominales et crises de diarrhée. Wassermann négatif. Botelho faiblement positif. Radioscopie : tumeur du colon descendant. Anus iliaque.

OBSERVATION VI. — Emile F..., 52 ans, entre à l'hôpital pour la toux. Il a eu il y a six mois un peu de grippe avec congestion pulmonaire. Depuis toussé, craché et maigrit beaucoup. A l'examen du poulmon, matité en avant et à gauche, quelques râles humides en arrière à la base gauche. Rien à la ponction exploratrice. Pas de bacilles de Koch. Wassermann négatif. Botelho moyennement positif. Radioscopie : Cancer du poulmon, vérifié un mois après à l'autopsie.

OBSERVATION VII. — Joseph P..., 59 ans, entre à l'hôpital pour imperméabilité œsophagienne. Présente tous les signes d'un néoplasme de l'œsophage. Wassermann négatif. Botelho faiblement positif. Gastrostomie.

OBSERVATION VIII. — Charlotte J..., 41 ans, entre à l'hôpital pour douleurs vives dans la hanche droite qui a augmenté énormément de volume, véritable gigot. Wassermann négatif. Botelho fortement positif. Radio : sarcome.

OBSERVATION IX. — Guillaume H..., 59 ans, infirmier de l'hôpital, accuse une diarrhée continue qui dure depuis trois mois. Maélena. Au toucher rectal légère induration en virole. Antécédents spécifiques. Wassermann fortement positif. Botelho fortement positif. Traitement spécifique intensif. Etal général qui était assez bon est devenu très précaire. Mort deux mois après. Biopsie : épithélioma cylindrique du type atypique.

OBSERVATION X. — Henri S..., cordonnier, entre à l'hôpital pour sensation de gêne et de pesanteur dans les bourses qui ont augmenté de volume. A l'examen énorme tumeur des bourses, pas de transparence, pincement de la vaginale et de l'épididyme gauche. Wassermann négatif. Botelho positif. Castration. Biopsie : épithélioma seminifère gauche très caractéristique à disposition trabeculaire.

OBSERVATION XI. — Marie B..., 65 ans, entre à l'hôpital pour tumeur de la lèvre inférieure. Wassermann négatif. Botelho faiblement positif. Biopsie : épithélioma pavimenteux lobulé.

OBSERVATION XII. — Andrée S..., 44 ans, ménagère, entre à l'hôpital pour métrorragies fétides et douleurs irradiées aux aînes et aux cuisses. Toucher vaginal : utérus dur augmenté de volume, col seulement entr'ouvert. Botelho moyennement positif. Dilatation aux bougies de Heggar, petit curetage et biopsie : épithélioma cylindrique lobulé.

OBSERVATION XIII. — Jean L..., 55 ans, entre à l'hôpital pour amaigrissement et pesanteur à l'épigastre. Néo de la paroi antérieure de l'estomac. Wassermann négatif. Botelho faiblement positif.

OBSERVATION XIV. — Jules F..., 49 ans, garçon, entre à l'hôpital pour raucité de la voix et de la toux. Images pulmonaires normales à la radioscopie. Wassermann négatif. Botelho fortement positif. Le spécialiste diagnostique un cancer du larynx. Huit mois après nous lui avons fait une trachéotomie à cause de la suffocation. Mort 5 jours après.

OBSERVATION XV. — Elisabeth N... entre pour tumeur du sein droit. Botelho fortement positif. Biopsie : Cancer encéphaloïde.

OBSERVATION XVI. — Joseph W..., 64 ans, entre à l'hôpital pour augmentation de volume et ulcération du pavillon de l'oreille droite. Hémorragie facile, odeur désagréable, douleurs vives. Wassermann négatif. Botelho moyennement positif. Biopsie : néoplasme à globes épidermiques.

NÉOPLASIES MALIGNES AVEC BOTELHO POSITIF

- 1° Cancer du pylore, Botelho fortement positif.
- 2° Cancer du col de l'utérus, Botelho moyennement positif.
- 3° Cancer du sein, Botelho moyennement positif.
- 4° Sarcome de l'extrémité inférieure du fémur, Botelho fortement positif.
- 5° Cancer du colon descendant, Botelho faiblement positif.
- 6° Cancer du poumon, Botelho moyennement positif.
- 7° Cancer de l'œsophage, Botelho faiblement positif.
- 8° Sarcome de la hanche, Botelho fortement positif.
- 9° Cancer ano-rectal, Botelho fortement positif.
- 10° Cancer du testicule, Botelho moyennement positif.
- 11° Cancer de la lèvre inférieure, Botelho faiblement positif.
- 12° Cancer du corps de l'utérus, Botelho moyennem. positif.
- 13° Cancer de la paroi antérieure de l'estomac, Botelho faiblement positif.
- 14° Cancer du larynx, Botelho fortement positif.
- 15° Cancer du sein, Botelho fortement positif.
- 16° Cancer de l'oreille, Botelho moyennement positif.

NÉOPLASIES MALIGNES AVEC BOTELHO NÉGATIF

- 1° Cancer de l'estomac.
 - 2° Cancer du col de l'utérus.
 - 3° Sarcome du sein.
 - 4° Cancer du rein.
 - 5° Cancer du larynx.
 - 6° Cancer du pylore.
 - 7° Sarcome du maxillaire inférieur.
-

BIBLIOGRAPHIE

- KELLING, *Wien. Klin. Woch.*, 1909, n° 38, pp. 1292-1299.
- ALESSANDRE, *Loc. ital. patol.*, 30 sept. 1909.
- CRILE, *Journ. of the amer. med. Assoc.*, 12 déc. 1908.
- WEINBERG et MELLO, *Bull. an. franç. pour l'étude du cancer* 1910, n° 1, pp. 42-51.
- ELSBERG, *Journ. of the amer. med. Assoc.*, 27 mars 1909.
- ROUSSY, S. LABORDE, LEROUX et PEYRE, *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 juin 1922.
- FREUND et KAMINER, *Wiener Klin. Woch.*, 1910, n° 34, p. 19, 1221-1223.
- BRIEGER et TREBING, *Berl. Klin. Woch.*, 1^{er} juin 1908.
- PETROW, *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*. 1914-1918.
- THOMAS et BINETTI, *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 janv. 1922; Les néoplasmes, 15 mars 1922.
- ASCOLI et IZAR, *Münch. med. Woch.*, 1920, n° 8, p. 403-406, et n° 22, p. 1170-1183.
- IZAR et CASTELLANTE, *Pathologica*, octobre 1922.
- WEICHARDT, *Soc. phys. de Berlin*, 19 février 1909.
- RHODENBOURG, *Journ. cancer Research*, 1921, p. 223.
- VAN DUNGEXN, *Münch. med. Woch.*, 9 janvier et 14 mai 1912.
- HARA, *Deut. mer. Woch.*, 5 mars 1914.
- LOEPER, *Journ. med. franç.*, août 1920; *Presse Médicale*, 15 avril 1922.
- KOTSAREFF, *Sch. med. Woch.*, 1923,

HERBERT KAHN, *Strahlentherapie*, 1923, p. 808.

WILBOUCHEVITCH, *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 déc. 1922.

CABANIS et FOULQUIER, *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 avril 1923.

BLOUQUIER DE CLARET et BRUGAIROLLE, *Gaz. des Hôp.*,
3 juin 1924.

A. RÉMOND (DE METZ) et A. SENDRAIL, *Gaz. des Hôp.*, 2 et
4 sept. 1924.

Ed. MOREAU et J. DIAMANT, *Progrès Médical*, 7 juillet 1923.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Historique du sérodiagnostic du cancer	16
CHAPITRE II. — Sérodiagnostic du cancer par la réaction de Botelho	23
CHAPITRE III. — Etude clinique.....	31
CONCLUSIONS	37
OBSERVATIONS	40
BIBLIOGRAPHIE	44

Imprimerie spéciale de la Librairie Marcel Vigné
13, rue de l'École de Médecine, Paris.
